

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**E.A.P. DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**Uso de colistina en el hospital nacional Edgardo  
Rebagliati Martins en el período febrero a agosto 2012**

**TESIS**

**Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica**

**AUTORA**

**Sheylla Miluska Bruno Calixto**

**ASESOR**

**José Roger Juárez Eyzaguirre**

**Lima – Perú**

**2015**

*A mis abuelitos, Alejandro, Pablo, Inés y Dina, a pesar  
de no estar físicamente conmigo, sé que siempre  
guían cada uno de mis pasos en mi andar.*

*A mis padres Ofelia e Idilio, por su amor incondicional,  
constante apoyo y confianza en mí, motivos  
suficientes para superarme cada día más.*

## **AGRADECIMIENTOS**

La realización del presente trabajo fue posible gracias a la colaboración y/o participación de personas e instituciones que brindaron las facilidades y el soporte necesario para su feliz término.

Quiero agradecer de manera especial a la Dra. María Rosa Gutiérrez Briones por sus enseñanzas durante mi internado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) en el Departamento de Farmacia, por sus particulares evaluaciones orales al término de cada día de jornada, los cuales, motivaron la avidez y búsqueda de conocimiento para poder responder acertadamente cada interrogante; por su disponibilidad y paciencia para compartir experiencias científicas y personales; y ser ese ejemplo de excelencia profesional con calidad humana.

Quiere expresar también mi más sincero agradecimiento al Dr. Efraín Rojo Rosales, quien tuve la oportunidad de conocer como médico asistente en una de mis rotaciones en el Servicio de Medicina Interna del HNERM. Él compartió sus conocimientos con mi persona y ante mis preguntas incipientes sobre el manejo clínico, muy amablemente solvió cada duda. Agradezco su disponibilidad, apoyo, soporte y orientación en el desarrollo del presente trabajo.

Al Dr. José Solari Yokota, a quien tuve el placer de conocer como Jefe de la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia del HNERM, y ser quien me brindó las facilidades tanto de las instalaciones como de información para el desarrollo de la tesis a través de las Oficinas de Admisión y Registros Médicos, y de Gestión y Desarrollo. También quiero hacer extensivo el agradecimiento, al personal de cada una de las Oficinas mencionadas, por su amabilidad y disponibilidad durante mi estancia en el periodo de recolección de los datos.

Quiero agradecer especialmente al Dr. José Juárez Eyzaguirre por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección. Por su paciencia, preocupación, compromiso, por su capacidad para guiar mis ideas durante todo el proceso de gestación del trabajo, la cual permitió su culminación.

Un agradecimiento especial a cada uno de los miembros del jurado calificador, por sus oportunas y valiosas recomendaciones, las cuales estimularon a mejorar el presente trabajo: Mg. Luis Rojas Ríos, Mg. Julio Ruiz Quiroz, Dra. Norma Ramos Cevallos, Mg. Karim Jiménez Aliaga.

A mi casa de estudios y alma máter, la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos por formar parte de mi vida profesional.

Finalmente, quiero agradecer a Dios y a mi familia, Idilio, Ofelia, Harold y Dennis, por darme toda la fuerza necesaria para afrontar cada adversidad y esa seguridad que me permite tomar decisiones y nuevos retos en el camino.

## ÍNDICE

### RESUMEN

### SUMMARY

<b>I.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>01</b>
1.1	Objetivos Generales .....	03
1.2	Objetivos Específicos .....	04
<b>II.</b>	<b>GENERALIDADES</b>	
2.1	Resistencia a los antibióticos: preocupación actual .....	05
2.2	Principales patógenos gram-negativos responsables de la infección multirresistente .....	09
2.2.1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	10
2.2.2	<i>Acinetobacter baumannii</i> .....	12
2.3	Colistina .....	13
<b>III.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	
3.1	Materiales .....	21
3.1.1	Área de estudio .....	21
3.1.2	Universo .....	21
3.1.3	La muestra de estudio .....	22
3.1.4	Instrumento de recolección de datos .....	22
3.2	Método .....	23
3.3	Metodología .....	23
3.3.1	Análisis de historias clínicas .....	23

3.3.2 Tratamiento antimicrobiano .....	23
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>25</b>
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>54</b>
<b>VI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>60</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>62</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>63</b>
<b>IX. ANEXOS.....</b>	<b>70</b>

## RESUMEN

En el presente trabajo se analizó el consumo de colistina en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) durante el periodo de febrero – agosto 2012, mediante un análisis descriptivo-retrospectivo de las historias clínicas y análisis de las recetas prescritas encontradas en ellas. Se evaluó las condiciones de prescripción de colistina en el HNERM. Los resultados obtenidos muestran que las condiciones de prescripción del antibiótico se basan en su mayoría, en diagnósticos confirmatorios antes de su administración al paciente en 77,88% de un total de 104 pacientes; de estos, se tienen que 40 pacientes presentaron como agente patológico causal-identificado a *Pseudomonas aeruginosa* MDR y 34 pacientes, para el *Acinetobacter baumannii*. El 52,50% y 32,35%, respectivamente, del total finalizaron el tratamiento con resultados favorables (efectividad clínica y microbiológica); la duración de las infecciones con mayor incidencia, identificadas en el estudio, varía en general en el rango de 6 a 10 días, así como el tratamiento de bacteriemia, ITU y neumonía; el tratamiento de la infección de partes blandas presenta una duración entre 6 a 15 días. El grado de neurotoxicidad no se evidenció significativamente en el presente estudio; sin embargo, para el grado de nefrotoxicidad se tiene que en 40,38% de los pacientes que usaron el antibiótico fue necesario un ajuste de dosificación por alteración de sus valores de creatinina, úrea y albúmina en sangre fuera de los rangos normales o valores basales. El número total de ampollas consumidas en el periodo de investigación fue de 2600, con un costo que asciende a 913 770,00 nuevos

soles, los cuales se reparten entre los servicios de mayor consumo: Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), Neurocirugía Vascular y Medicina Interna.

**Palabras clave:** resistencia antibiótica, colistina, nefrotoxicidad, infecciones multidrogo-resistentes



## SUMMARY

In this paper the use of colistin was studied during the period from February to August 2012 at the National Hospital Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), it was made through a descriptive-retrospective analysis of medical records and prescriptions. It was assessed the prescribing conditions of colistin in HNERM. The clinical results about antibiotic prescribing conditions are based mostly on confirmatory diagnosis prior administration to the patient in 77.88% from a total of 104 patients. 40 patients had pathological agent causal-identified to MDR *Pseudomonas aeruginosa* and 33 patients, to *Acinetobacter baumannii*. 52,50% and 32,35%, respectively, completed the treatment with favorable outcomes (clinical and microbiological effectiveness); the duration of infections with the highest incidence, identified in the study generally varies in the range of 6-10 days as well as the treatment of bacteremia, ITU and pneumonia; treatment of soft tissue infection has a length between 6 to 15 days. The degree of neurotoxicity was not significantly evident in the present study; however, for nephrotoxicity the 40.38% of patients who used the antibiotic was necessary the adjustment of dosification because of alteration of creatinine values, urea and albumin in blood outside the normal range or baseline. The total number of vials consumed in the study was 2 600, with total cost of 913 770.00 soles, which are distributed among the largest consumer services: Intensive Care Unit (ICU), and Vascular Neurosurgery and Internal Medicine.

**Keywords:** antibiotic resistance, colistin, nephrotoxicity, multidrug-resistant infections.

## I. INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de la penicilina en el año 1929 por Alexander Fleming, significó un cambio drástico en la medicina moderna dando así inicio a la Era Antibiótica. Con el uso clínico de esta “medicina milagrosa”, el fallecimiento causado por infecciones disminuyó considerablemente, es decir, que una herida que pudiese conllevar a una infección, tenía cura<sup>1</sup>.

En años posteriores, aparecieron mayor número de familias de antimicrobianos que permitieron, de una u otra manera, mejorar el manejo de las enfermedades infecciosas, permitiendo alargar la vida del paciente, salvarlo y curarlo. Sin embargo, más de 80 años después, estamos en riesgo de perder el milagro de los antibióticos con la aparición de microorganismos “modificados”, capaces de contrarrestar su actividad. A este mecanismo se le conoce como Resistencia Antimicrobiana<sup>1,2</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la resistencia antimicrobiana como aquella resistencia que expresa un microorganismo a un antimicrobiano al que fue previamente sensible, resistencia que se desarrolla cuando el microorganismo muta o adquiere un gen de resistencia. Los organismos resistentes (bacterias, virus, hongos, protozoos y helmintos) son capaces de soportar el ataque de los antimicrobianos tales como antibióticos, antivirales y antimaláricos; de tal manera que los

tratamientos regulares llegan a ser inefectivos y las infecciones persisten de tal forma que se puede extender hacia otros pacientes<sup>3</sup>.

Una de las principales causas de la expansión de la resistencia y la aparición de microorganismos multirresistentes es el uso excesivo, inadecuado e incorrecto de los antimicrobianos. La OMS considera a la resistencia antimicrobiana como una de las amenazas más serias a la Salud Pública; problema que se agrava más en los hospitales, donde la no adecuada utilización del antibiótico correcto en los pacientes críticos genera un incremento de resistencia bacteriana nosocomial y, como consecuencia, coloca en peligro la supervivencia de aquéllos<sup>3</sup>.

La poca inversión de las industrias farmacéuticas en la investigación de nuevos antimicrobianos ha ocasionado una importante disminución en el arsenal farmacológico para combatir la resistencia; en consecuencia, cada vez el número de antibióticos efectivos para el tratamiento de enfermedades infecciosas M/XDR está decreciendo, lo que conlleva a la utilización de mayor número de antibióticos en una sola terapia (terapia combinada) con la finalidad de obtener resultados favorables para el paciente<sup>1,3-4</sup>.

En algunas ocasiones, los microorganismos ya no responden a esta última estrategia, por lo que se emplean antibióticos de reserva; conocidos así, ya que solo son utilizados en casos donde el microorganismo ya no responde

a los otros antibióticos regularmente empleados. Estos antibióticos pueden ser moléculas que se dejaron de utilizar hace muchos años por problemas de seguridad, pero ante la necesidad y urgencia de combatir a estos “súper microorganismos” ha provocado su inserción en el uso clínico; tal es el caso de las polimixinas: colistina y polimixina B, antibióticos indicados en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram negativas multirresistentes. El principal problema de las polimixinas radica en que la información disponible sobre su eficacia clínica, seguridad, dosificación, farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) es muy limitada, lo que ha impedido diseñar regímenes de dosificación eficaces y seguros. Por eso es menester estudios que enriquezcan la información existente sobre ellas<sup>4</sup>.

Expertos concuerdan que tomará mucho tiempo hasta que aparezcan nuevos antibióticos disponibles para infecciones multirresistentes, por lo que ya es hora de controlar y manejar muy bien los antibióticos aún efectivos frente a este tipo de infecciones para mejorar su uso, ya que cada vez no queda la menor duda que nos podríamos acercar o que nos estamos acercando a la era post-antibiótica<sup>3</sup>.

### **1.1. Objetivo General**

- Conocer las condiciones de uso de colistina en el HNERM para las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* MDR y *Acinetobacter baumannii*.

## 1.2. Objetivos Específicos

- Identificar si las condiciones de uso de colistina en el HNERM se basan en diagnósticos presuntivos y posterior cultivo positivo a *Pseudomonas aeruginosa* MDR y *Acinetobacter baumannii*
- Demostrar la efectividad del antibiótico frente a infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* MDR y *Acinetobacter baumannii*
- Evidenciar los días de tratamiento con colistina que se requieren para cada infección.
- Identificar el grado de nefrotoxicidad y neurotoxicidad que puede generar el uso de colistina.
- Determinar los costos de tratamiento por el uso de colistina en el periodo febrero a agosto 2012.

## II. GENERALIDADES

### 2.1 Resistencia a los antibióticos: preocupación mundial

El alarmante incremento de la resistencia bacteriana a los antibióticos es, sin duda, uno de los mayores problemas de salud pública ya que estos compuestos constituyen una de las principales herramientas para controlar y tratar las infecciones bacterianas; además, este aumento es considerado una seria amenaza, en los últimos 70 años, para el desarrollo de nuevos antibióticos<sup>3</sup>.

La resistencia trae como consecuencia que las moléculas nuevas solo sean efectivas por un tiempo, ya que, cada vez más, las bacterias desarrollan los ya conocidos mecanismos de resistencia, los cuales son atribuidas a mutaciones, clones genéticos nosocomiales multirresistentes (errores en el ADN). Entre los agentes patológicos de adquisición y diseminación a nivel hospitalario o comunitario se encuentran: *Escherichia coli* Blee (productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido), *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SARM) y, recientemente, a vancomicina y linezolid; *Enterococcus* resistente a vancomicina; *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* multirresistente (MDR), en algunos lugares considerado como pan-resistente. Por interés del presente estudio nos enfocaremos en los últimos patógenos en mención<sup>1-8</sup>.

Esta situación es alarmante, tanto así que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha identificado a las bacterias multirresistentes (MDR) como una de las tres amenazas más importantes de la salud humana<sup>9</sup>, lo cual también ha sido asumido por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) a través de la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los antibióticos en 1967<sup>10</sup>.

En un análisis realizado por la OPS con cepas aisladas de *Pseudomonas aeruginosa* en el 2004, en una estandarización de tasas, se identificó a los países con mayor problema de resistencia a los antibióticos, entre ellos: Bolivia, Ecuador, Guatemala, Paraguay y Perú. En nuestro país, el patógeno ya mostraba resistencia a ciprofloxacino, gentamicina, imipenem y ceftazidima, mientras que una comparación de las tasas ajustadas, con respecto a *Acinetobacter*, los países que se encuentran en el cuartil superior, con respecto a resistencia son: Argentina, Chile, El Salvador, México, Perú, Uruguay y Venezuela; la resistencia reportada era para gentamicina y ceftazidima<sup>10</sup>.

Las infecciones nosocomiales constituyen una causa de la prolongación de la estancia hospitalaria, incremento del costo en salud

(para el paciente y para el sistema de atención sanitaria) y aumento de la tasa de morbi-mortalidad. El uso excesivo y con frecuencia empírico de los antimicrobianos aumenta el riesgo de que se vuelva inefectivo; resultado observado generalmente en pacientes críticos, lo que podría conllevar a consecuencias fatales para la salud pública.

La existencia de bacterias MDR, la cual genera un incremento en la mortalidad, se atribuye a la terapia empírica inadecuada y al retraso en el inicio con el tratamiento correcto; por ello es necesario contar, de manera urgente, con sets de diagnóstico molecular rápidos para seleccionar de manera adecuada la terapia empírica y evitar el uso prolongado e innecesario de antimicrobianos ineficaces mientras se espera los resultados de los cultivos<sup>2,3,8-15</sup>.

Una de las razones por las cuales nuestros antibióticos actuales están perdiendo efectividad es porque no son utilizados apropiadamente; el mal uso y el uso excesivo, se encuentran entre las principales causas. El uso irracional de antibióticos en humanos y en animales, la educación insuficiente al paciente cuando los antibióticos son prescritos, escasez de guías clínicas para el tratamiento y control de infecciones, poca información científica para los médicos en el uso racional de antibióticos, y el poco compromiso del gobierno para el control de estos fármacos en centros de salud públicos y privados son



considerados factores determinantes de la resistencia a los antibióticos<sup>16,17</sup>.

La escasa inversión para la búsqueda de nuevas moléculas por parte de las compañías farmacéuticas (Big Pharma) para el tratamiento de enfermedades agudas, como las infecciones, resulta ser una de las causas por la cual no existen nuevas terapias antimicrobianas frente a la aparición de agentes patológicos resistentes, ya que el tratamiento de estas enfermedades no les generan una ganancia redituable en comparación a las moléculas nuevas empleadas en terapias crónicas<sup>2,3</sup>. Así se tiene que, debido al mecanismo intrínseco de resistencia de las bacterias Gram negativas resulta difícil generar nuevas moléculas para las infecciones causadas por ellas, por tanto hay muy pocos fármacos en desarrollo para este tipo de bacterias<sup>6,16,18-20</sup>.

La multirresistencia fue definida como aquella resistencia que se presenta a, por lo menos, cuatro grupos de antibióticos: aminoglucósidos, penicilinas antipseudomónicas, cefalosporinas, carbapenems y/o fluoroquinolonas; sin embargo esta definición aún no es de consenso global. Por otro lado, no existe un sistema de

vigilancia internacional específica diseñado para el rastreo de organismos MDR<sup>12</sup>.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, en el 2007, publicó una guía para mejorar el cuidado del paciente con respecto a la gestión antimicrobiana. Cuatro años después, en el 2011, la Organización Mundial de la Salud, por del día Mundial de la Salud, escogió como tema “Combatir la Resistencia Antimicrobiana” en donde emitió una alerta internacional y recomendó seis políticas para prevenir y controlar la emergencia de microorganismos altamente resistentes.<sup>12-16</sup>.

Hasta la aparición de nuevas moléculas efectivas para el tratamiento de enfermedades X/MDR, la población está en riesgo de retornar a la era preantibiótica<sup>12,16</sup>.

## **2.2 Principales patógenos Gram negativos responsables de la infección MDR.**

Las bacterias Gram negativas (BGN) se caracterizan por poseer una doble membrana a diferencia de las Gram positivas y, esta inherente característica hace que tengan una mayor resistencia antimicrobiana; por ende resulta más difícil el desarrollo de nuevos fármacos<sup>2</sup>.

El incremento de infecciones causadas por *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, resistentes a la mayor parte de antibióticos disponibles, ha “forzado” a los médicos a optar por el uso de polimixinas. Estos antibióticos se comercializaron desde la década de los cincuenta hasta los setentas pero cayeron posteriormente en desuso debido a su toxicidad y a la presencia de otros antibióticos “menos tóxicos”. Por tanto, su uso se restringió solo a pacientes diagnosticados con fibrosis quística debido a que presentaban con frecuencia infecciones causadas por *P.aeruginosa* en su mayoría multirresistentes<sup>1,4,14,21-26</sup>.

### **2.2.1 *Pseudomonas aeruginosa***

Es una bacteria invasiva responsable de la mayoría de las infecciones nosocomiales, tales como la neumonía – en la mayoría de los casos – las infecciones del tracto urinario y la bacteriemia, entre otras, que pueden ser causadas por canalización de vías, uso de materiales médicos invasivos, ventilación mecánica, quemaduras o cirugías donde el paciente se encuentre inmunocomprometido. Esta bacteria es la principal causa de infecciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística<sup>8,12,14,21,27-30</sup>.

Este patógeno es intrínsecamente susceptible solo a un número reducido de agentes antibacterianos debido a la poca permeabilidad de su pared celular<sup>10</sup> y su condición de multidrogo-resistencia es definido si muestra nula sensibilidad a los  $\beta$ -lactámicos, carbapenems, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Esta resistencia ha sido reportada, frecuentemente, tanto en pacientes con fibrosis quística como en aquéllos con quemaduras o con cáncer<sup>14,21,31</sup>.

En un estudio de vigilancia realizado en EE.UU se reportó que las infecciones por *P. aeruginosa* MDR se han incrementado ligeramente, entre los años 1998 a 2001, entre 7,4 a 9,1% en los pacientes de UCI y entre 5,5 a 7% en los que no encuentran en esta área.

Entre los años de 1949 y 2003, se publicó un mayor número de trabajos sobre “resistencia” y “*Pseudomonas aeruginosa*” en comparación a aquéllos cuyo alcance fue sobre alternativas de tratamiento a infecciones causadas por multirresistencia antibiótica – problema de salud pública actual – como por ejemplo el uso de “colistina”<sup>14,21</sup>.

Las infecciones serias causadas por *P. aeruginosa*, frecuentemente, son tratadas empíricamente hasta que el microorganismo sea aislado y se cuente con el resultado del antibiograma. El nivel de resistencia aumenta la probabilidad de

que la terapia inicial no sea la indicada, lo cual contribuye a un incremento en la tasa de mortalidad<sup>12,32</sup>.

Existen algunas interrogantes sobre el manejo de infecciones por *P. aeruginosa*, como la necesidad de mantener las combinaciones entre los antibióticos y la óptima duración de la antibioticoterapia<sup>29</sup>.

El desarrollo de resistencia en *P. aeruginosa* es un proceso bastante complejo y el incremento de la tasa de resistencia a varios tipos de antibióticos se ha expandido globalmente. Cuando las concentraciones de polimixina se incrementan, esta pueda adquirir resistencia atribuida a cambios que involucren una modificación en la membrana externa, incluyendo la conversión de ácidos fosfolípidicos a lípidos neutros y alteraciones en los lípidos, proteínas y carbohidratos de la membrana<sup>8,24</sup>.

### **2.2.2 *Acinetobacter baumannii***

Relativamente avirulento por largo tiempo, el complejo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* ha emergido como patógeno multirresistente nosocomial y de adquisición en la comunidad<sup>27</sup>.

Las especies de *Acinetobacter* están asociadas a neumonía nosocomial, bacteriemia, meningitis, infecciones del tracto urinario, peritonitis e infecciones de piel y tejido blando; existiendo mayor vulnerabilidad en pacientes de UCI<sup>6,14,21</sup>.

En un estudio de vigilancia realizado en EE.UU en pacientes de UCI se evidenció un incremento dramático de infecciones MDR de 11,6 a 24,2% entre 1998 y 2001; además de otros reportes de resistencia de *A. baumannii* a carbapenems en Norte América y Latinoamérica<sup>21</sup>.

La preocupación por el incremento de resistencia es alarmante ya que se han encontrado especies de este género resistentes a colistina/polimixinas. Esto podría desencadenarse en una heterorresistencia, como ha sido evidenciado recientemente en otras especies, como *K. pneumoniae* y *P.aeruginosa*. Estos mecanismos de resistencia podrían involucrar modificaciones en su membrana externa<sup>33-35</sup>.

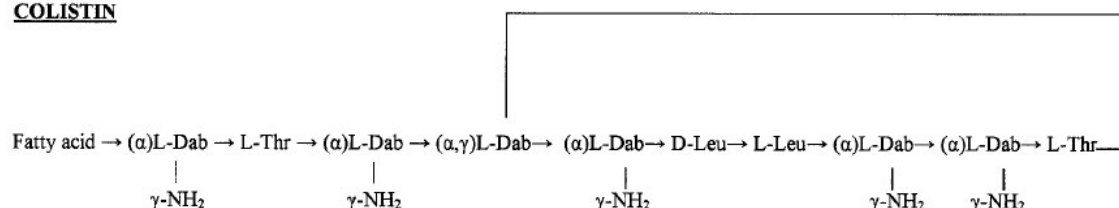
### **2.3 Colistina**

Pertenece al grupo de las polimixinas – grupo de antibióticos polipeptídicos descubierta en 1947 – conocido también como polimixina E; es sintetizado por una especie de *Bacillus polymyxa* subespecie *colistinus*. Colistina ha demostrado efectividad contra las especies multiresistentes de *P.aeruginosa* y *A. baumannii*. También es

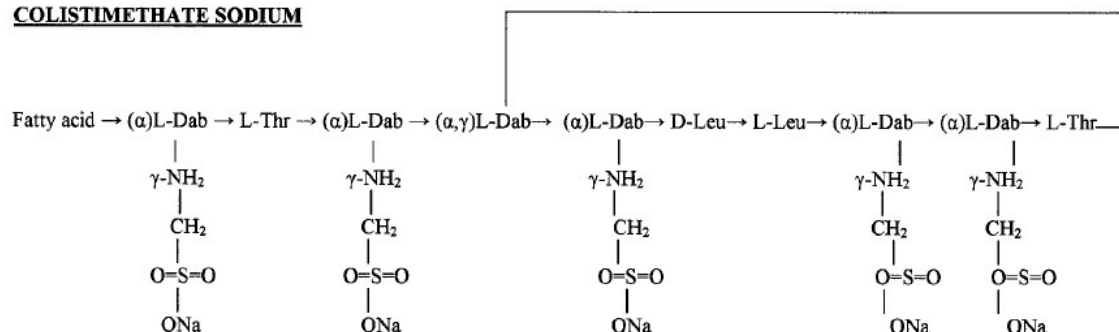
efectivo contra *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, especies de *Enterobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Brucella* y *Bordetella*; no obstante, tiene una resistencia innata a los anaerobios miembros de la familia *Neisseria*, así como a *Proteus*, *Providencia* y *Serratia*; además, a todos los Gram positivos aerobios. También es efectiva, administrada vía IV e intratecal, contra meningitis causada por *P. aeruginosa*. En caso de neumonía causada por este patógeno se ha evidenciado resultados favorables al administrar colistimetato sódico vía IV e inhalatoria<sup>14,21,26,33,34</sup>

Las presentaciones comerciales de colistina son de dos tipos, como colistina-sulfato (más empleado en uso tópico y oral) y como colistimetato sódico, CMS (empleado en vía parenteral e inhalatoria). Por la vía IV puede ser administrada en infusión continua o intermitente. Ambas presentaciones no son absorbidas o pobremente absorbidas por el tracto gastrointestinal (TGI); su principal vía de excreción es renal. Las diferencias químicas entre las presentaciones comerciales guardan relación con la incidencia de toxicidad, al igual que con su potencia. El CMS puede ser administrado vía parenteral, IV o IM, esta última vía raramente es usada porque puede causar dolor local severo. Además es menos tóxico que la colistina sulfato<sup>4,14,35-38</sup>.

### COLISTIN



### COLISTIMETHATE SODIUM



**Figura1. Estructura química de colistina y colistimetato sódico**

El ácido grado para la colistina A es el ácido 6-metiloctanoico y para la colistina B es el ácido 6-metilheptanoico. α y γ indica el respectivo –NH<sub>2</sub> envuelto en la unión del péptido. Dab, ácido diaminobutírico; Leu, leucina; Thr, treonina.

*Fuente: Clin Infect Dis 2005; 40: 1333-1341*

Respecto a la dosificación, existen algunas variantes entre las recomendaciones de los principales productos de CMS, lo que lleva a confusiones en el desarrollo de guías clínicas<sup>4,33,35,39-43</sup>.

En un trabajo de Zapantis *et al* (2007), cita que la mayoría de los estudios reportan una dosis diaria de colistina en el rango de 90 – 253 mg y una duración media de tratamiento de 12 – 19 días; mientras que la revisión de Yahav *et al* (2012) cita en infecciones sistémicas en



adultos un amplio rango de CMS entre 240-720 mg diariamente (p.e  $3,9 \times 10^6$  IU/día) dividida en 2 a 4 intervalos. La duración depende de cada tipo de infección y podría durar 14 días en casos de neumonía y bacteriemia. La administración vía inhalatoria no está estipulado en el inserto de EE.UU, sin embargo la literatura ha reportado el uso de dosis diarias de 50 a 100mg divididos cada 6 – 8 horas. Por el contrario, en un producto del Reino Unido la dosificación está dividida de la siguiente manera: niños menores de 2 años 0,5 MIU (millón de unidades internacionales) dos veces al día; en niños mayores y en adultos 1-2 MIU dos veces al día. En ambos casos se recomienda el uso de un nebulizador<sup>21,26,33,39</sup>.

El cálculo de dosificación se realiza de acuerdo a la creatinina sérica, pero también se debería de considerar el peso (peso ideal o peso actual); así lo demuestra Andrew Deryke *et al* (2010) en su estudio. Existen hallazgos en los que se cuestiona la necesidad de administrar dosis menores de CMS en pacientes con insuficiencia renal, pacientes críticos, ya que esta práctica podría dar lugar a concentraciones subterapéuticas de colistina. Cuando la administración se realiza vía IV, la dosis es calculada de acuerdo al peso corporal y la edad del paciente, así como también la función renal y el tipo de infección a tratar<sup>4,39,44-46</sup>.

Otra falta de armonización es la consideración de la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC por sus siglas en inglés) en las pruebas

realizadas *in vitro* en los ensayos de sensibilidad. La sensibilidad para *P. aeruginosa* y *A. baumannii* son MIC's de  $\leq 4$  y  $\leq 2$  mg/mL de colistina sulfato [usado en estos tipos de ensayos: mayor potencia que CMS] respectivamente, de acuerdo al Comité Europeo en Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana, y con un MIC de  $\leq 2$  mg/mL para ambas bacterias de acuerdo con la Organización Estadounidense de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI por sus siglas en inglés). Ambos coinciden que el valor de  $\leq 2$  mg/L y  $> 2$  mg/L, deberían ser considerados como puntos de sensibilidad y resistencia respectivamente. La Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana considera  $\leq 4$  mg/L como valor sensible y  $\geq 8$  mg/L como resistente. Como sal sulfato, la colistina tiene limitada información sobre la farmacocinética y farmacodinámica, por lo que aún no está definido sus parámetros para su uso vía parenteral.<sup>4,33-35</sup>.

El fármaco se une a las moléculas aniónicas lipopolisacáridas, específicamente lípido A, por medio del desplazamiento de iones calcio y magnesio hacia el exterior de la célula Gram negativa, lo que genera un aumento en la permeabilidad de la misma y la pérdida de todo el contenido celular, conllevándola a su lisis<sup>14,21,24,26,33,34</sup>.

En una revisión de Jian Lia *et al* (2005), el volumen de distribución de colistina, como metasulfonato o colistimetato sódico, no supera el volumen del plasma; su tiempo de vida media en promedio es 3 horas

y su clearance – estudio en pacientes con FQ – es de  $0,35 \pm 0,09 \text{ mL/min/kg}$ . La penetración de colistina a través de la barrera hemato-encefálica (BHE) hacia el sistema nervioso central (SNC) es pobre, estimado aproximadamente en 5%. En el estudio de Sonia Luque *et al* (2011), el tiempo de vida media de CMS es 1,5 horas en administración endovenosa y 2,75 a 3 horas, vía intramuscular; en voluntarios sanos y pacientes con FQ fue de 4 horas y, en pacientes críticos de 14,4 horas. La distribución de colistina por el tracto biliar, líquido pleural y líquido articular es considerada pobre. La colistina se une en un 50% a proteínas plasmáticas; por otro lado, CMS se une firmemente a membranas lipídicas de las células de la mayoría de tejidos del cuerpo, incluyendo hígado, pulmones, riñones, cerebro, corazón y músculos, en estos últimos la liberación de la unión tisular es más lento, por otro lado su penetración hacia el espacio pleural es pobre. El CMS se excreta principalmente por vía renal mediante filtración glomerular, contrariamente, la colistina se excreta mayoritariamente por vía extra-renal, aunque se desconoce con exactitud el mecanismo. En pacientes con FQ se registró una vida media de 2 horas y en los casos de insuficiencia renal y anuria, la vida media se prolongó hasta 48 – 72 horas. El CMS, además de sus otros metabolitos son excretados principalmente vía renal por filtración glomerular en pacientes con FQ<sup>4,814,24,33-35,38</sup>.

Para los pacientes con terapia de reemplazo renal no está claro aún el régimen de dosificación de CMS por la divergencia que existe en que si es o no eliminado durante la diálisis. Los estudios PK en este grupo de población son todavía más escasos<sup>4</sup>.

Los efectos adversos más comunes y de mayor importancia de la colistina que han sido reportados en la literatura son la nefrotoxicidad y neurotoxicidad.

La nefrotoxicidad se evidencia con el aumento de úrea y creatinina sérica, además de la disminución de la depuración de creatinina; estos signos - en conjunto con otros síntomas - reciben el nombre de insuficiencia renal aguda (IRA). La nefrotoxicidad puede ser reversible al ser discontinuado la terapia con el antibiótico<sup>23,26,34,40,43</sup>.

La neurotoxicidad inducida por polimixinas se manifiesta por debilidad, parestesias faciales y periféricas, dificultad para deglutir, ataxia, ptosis palpebral, bloqueo muscular con insuficiencia respiratoria y necesidad de soporte ventilatorio. Sin embargo, desde su introducción al mercado farmacéutico, no se ha reportado muchos casos de este tipo.

La neurotoxicidad podría estar asociada a su afinidad por el tejido graso de las neuronas; así como la nefrotoxicidad, podría ser causado por la alta afinidad del fármaco al tejido renal<sup>4,24,34,43,48</sup>.

Hay pocos estudios clínicos y experimentales en la literatura sobre la actividad sinérgica de la colistina con otros antibióticos contra BGN MDR. La mayoría de estos estudios – sinergia con carbapenems y rifampicin – han sido realizados *in vitro*. Resulta difícil el estudio sobre el uso de colistina como monoterapia en pacientes con este tipo de infecciones multirresistentes debido a que la mayoría de ellos presentan otros compromisos en salud, tales como las enfermedades co-mórbidas<sup>24,26,29,33-35,43</sup>.

El uso concomitante de la colistina con otros medicamentos nefrotóxicos, tales como los aminoglucósidos, incrementa su toxicidad renal; de igual manera, la administración conjunta con fármacos de acción miorelajante podría agudizar y prolongar dicho efecto adverso<sup>39</sup>.

### III. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1 Materiales

##### 3.1.1 Área de estudio

Esta investigación se realizó en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) – ESSALUD, ubicado en la ciudad de Lima. Hospital de nivel IV, con una capacidad de 1900 camas.

##### 3.1.2 Universo

La población estuvo constituida por 117 pacientes hospitalizados en las áreas de Cardiología, Unidad de Cuidados Intensivos, Cirugía General, Cirugía de Tórax, Dermatología, Gastroenterología, Medicina Interna, Nefrología, Neurocirugía vascular y Emergencia del HNERM que recibieron tratamiento antibacteriano, con colistina, para infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (MDR) y *Acinetobacter baumannii*.

##### (a) Criterios de inclusión

- Pacientes que utilizaron colistina durante su estancia en el HNERM.
- Duración del tratamiento con una o más dosis.

- Uso del antibiótico como mono o politerapia por cobertura de espectro.
- Pacientes con diagnóstico presuntivo y posterior cultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa* MDR y *Acinetobacter baumannii* o con examen confirmatorio.

(b) Criterios de exclusión

- Pacientes hospitalizados con historia clínica incompleta.
- Pacientes hospitalizados en los que no se tuvo acceso a las historias clínicas.

### 3.1.3 La muestra de estudio

Luego de aplicar criterios de inclusión y exclusión a la población, la muestra estuvo constituida por 104 pacientes.

### 3.1.4 Instrumento de recolección de datos

- Historias clínicas de pacientes que utilizaron colistina para su tratamiento de infección por *Pseudomonas aeruginosa* y/o *Acinetobacter baumannii* durante su hospitalización en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.
- Cultivos microbiológicos hallados en las historias clínicas de los pacientes de estudio.

- Fichas de recolección de datos (Anexo 1).

### 3.2 Método

Es un estudio observacional, analítico y retrospectivo.

### 3.3 Metodología

#### 3.3.1 Análisis de historias clínicas

Las historias clínicas fueron seleccionadas de la Oficina de Admisión y Registros Médicos del HNERM. Para la recolección de datos se utilizó una ficha elaborada bajo los objetivos planteados en el estudio (Anexo 1).

#### 3.3.2 Tratamiento antimicrobiano

La colistina, conocido como colistimetato sódico (DCI) se encuentra dentro del Petitorio Farmacológico ESSALUD 2011, cuyo número de código es 010250238. Presenta tres restricciones de uso: (1), (5) y (8)\*; y de acuerdo a sus indicaciones y observaciones designadas en esta edición se detalla para Terapia de Rescate a infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multirresistentes.

\*Las restricciones de uso citadas son las siguientes:

(1) Uso exclusivo intrahospitalario.

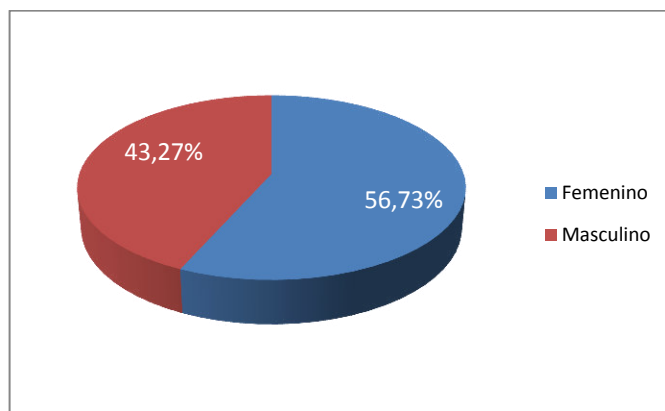


(5) Uso que requiere autorización previa de la Unidad de Farmacología Clínica, Comités Farmacológicos o Comités de Infecciones.

(8) Uso de guías clínicas de tratamiento.

#### IV. Resultados

El total de pacientes quienes utilizaron el antibiótico colistina dentro del periodo en estudio fue de 104.



**Figura 1. Población de estudio clasificado por género**

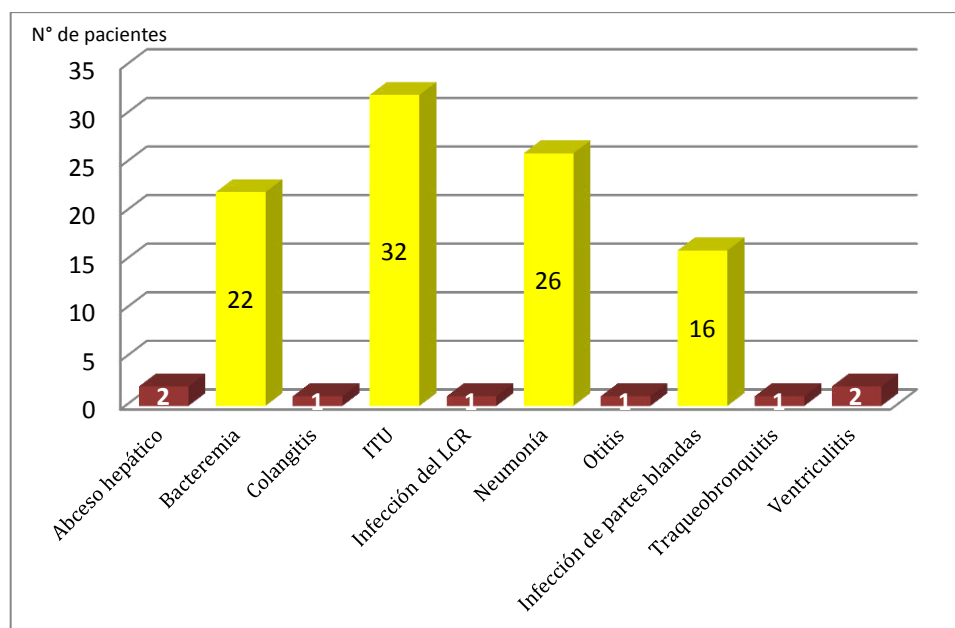
**Tabla 1. Población de estudio por grupos etáreos**

Rango de edad	Frecuencia	Porcentaje (%)
13 - 18 años	3	2,88
19 - 30 años	3	2,88
31 - 40 años	4	3,85
41 - 50 años	13	12,50
51 - 60 años	13	12,50
61 - 70 años	22	21,15
71 - 80 años	23	22,12
81 - 90 años	18	17,31
91 - 96 años	5	4,81
<b>Total:</b>	104	100%

**Tabla 2. Tipo de infecciones encontradas en la población de estudio**

Tipo de infección	Frecuencia	Porcentaje (%)
Abceso hepático	2	1,92
Bacteriemia	22	21,15
Colangitis	1	0,96
Infección del Tracto Urinario	32	30,77
Infx. Líquido Cefaloraquídeo	1	0,96
Neumonía	26	25,00
Otitis	1	0,96
Infx .Partes blandas	16	15,38
Traqueobronquitis	1	0,96
Ventriculitis	2	1,92
<b>Total:</b>	104	100.00

De acuerdo a la descripción de la tabla 2, cuatro de estas infecciones presentan mayor incidencia en la población de estudio: ITU (30,77%), neumonía (25%), bacteriemia (21,15%) e infección de partes blandas (15,38%) (Figura 2).



**Figura 2. Infecciones de mayor incidencia en la población de estudio**

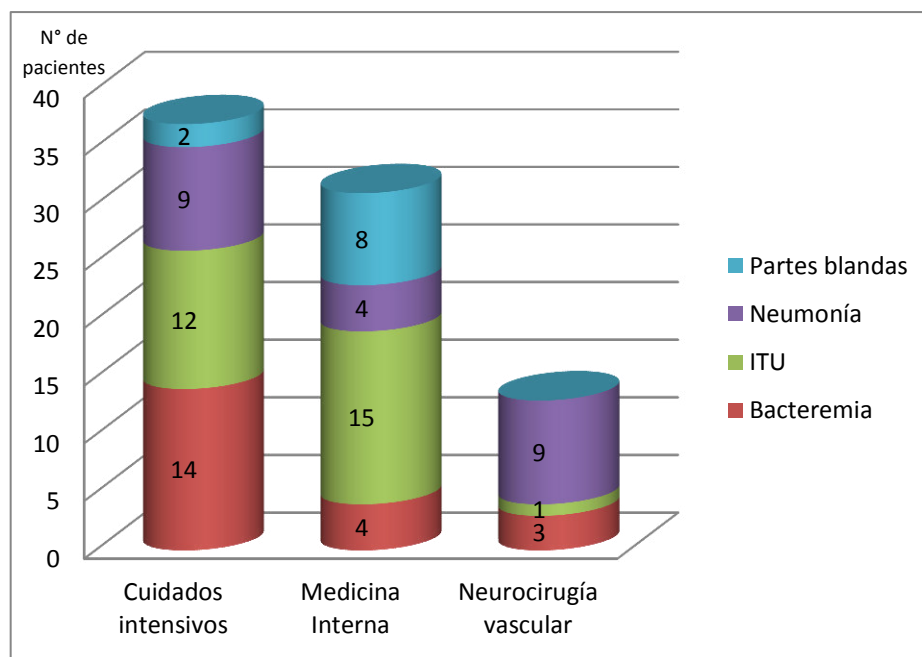
**Tabla 3. Servicios médicos y quirúrgicos en los que se ha dispensado la colistina para uso EV**

Servicio de atención	frecuencia	Porcentaje (%)
Cardiología	3	2,88
Cuidados Intensivos (UCI)	38	36,54
Cirugía General	6	5,77
Cirugía de Tórax	1	0,96
Dermatología	1	0,96
Emergencia	1	0,96
Gastroenterología	5	4,81
Medicina Interna	32	30,77
Nefrología	1	0,96
Neurocirugía vascular	16	15,38
<b>Total</b>	104	100,00

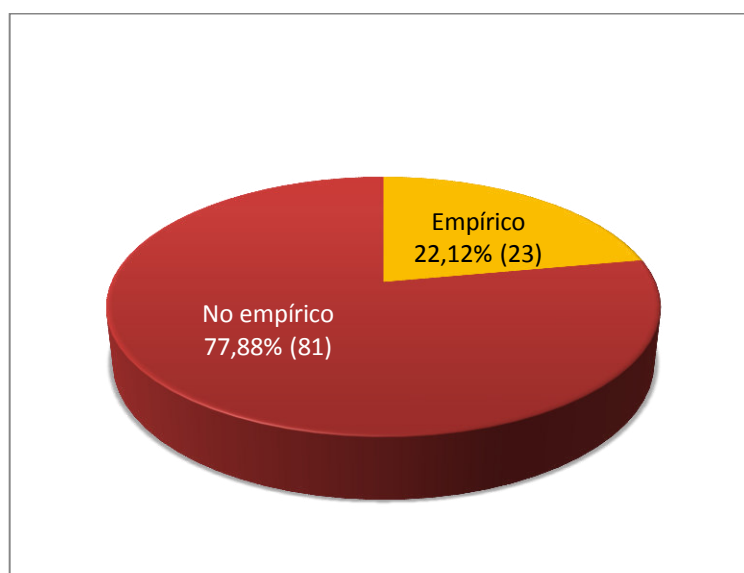
**Tabla 4. Agente causal de las infecciones de mayor incidencia encontradas los tres servicios con mayor dispensación de colistina**

Serv/infección	Bacteremia			ITU				Neumonía				Partes blandas			
	PA	AB	Otros	PA	AB	Otros	NA	PA	AB	Otros	NA	PA	AB	Otros	NA
Cuidados intensivos	3	9	2	8	1	1	2	1	3	1	4	1	0	0	1
Medicina Interna	1	2	1	12	1	1	1	1	1	0	2	5	2	1	0
Neurocirugía vascular	0	3	0	0	0	0	1	1	7	1	0	0	0	0	0

Leyenda: PA = *Pseudomonas aeruginosa*  
AB = *Acinetobacter baumannii*  
NA = Ninguna de las anteriores



**Figura 3. Infecciones encontradas con mayor frecuencia en los tres servicios de mayor dispensación de colistina**



**Figura 4. Tipo de terapia inicial de acuerdo al resultado del primer cultivo**

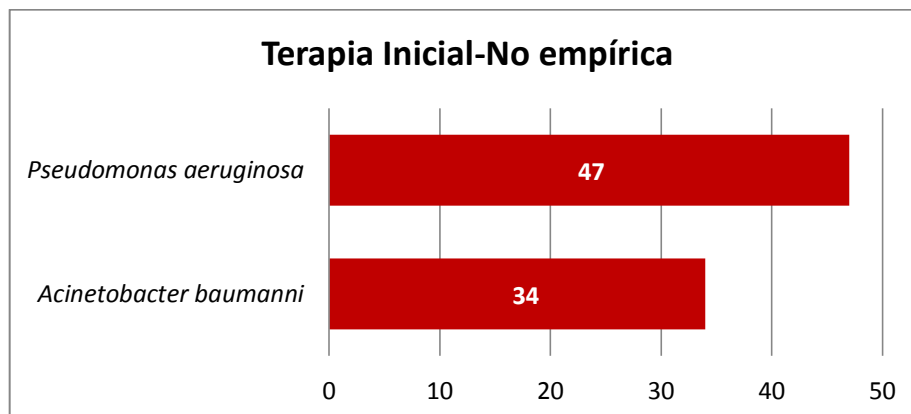
**Tabla N°5. Grado de resistencia presente en los agentes causales de la infección**

Terapia No empírica (*)	Resistencia $\geq$ 4ATB	Resistencia <4 ATB
<i>Acinetobacter baumannii</i>	34	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	40	5
<b>Total</b>	73	5

(\*) Sensibilidad demostradas en las pruebas de cultivo - antibiograma

El *A. baumannii* es resistente a la mayoría de los antibióticos; por tanto los 34 casos identificados se los agrupó en una sola categoría. Por otro lado, los cultivos positivos para *P. aeruginosa* que presentaron menor sensibilidad a cuatro grupos de antibióticos – dentro de estos a las fluoroquinolonas, aminoglucósidos, carbapenems, macrólidos, tetraciclinas y betalactámicos de amplio espectro – se clasificaron dentro de la categoría **resistencia < 4 ATB** con 5 casos, y los otros 40 casos restantes, dentro de la categoría **resistencia  $\geq$  4 ATB**. A este último grupo también se les conoce como multirresistencia antibiótica (Tabla 5).

Durante el análisis de los cultivos pertenecientes a la terapia no empírica, se encontró que dos de ellos, con resultado positivo para *P. aeruginosa*, no tenían su respectivo antibiograma en la historia clínica, por ende no se les clasificó dentro de las dos categorías de la tabla N°5. Sin embargo, si fueron considerados en la figura N°5 para expresar el total de cultivos positivos a *P. aeruginosa* en la terapia inicial - no empírica.



**Figura 5. Agente infeccioso inicial/causal dentro de las terapias no empíricas**

En los 23 casos pertenecientes al grupo de la terapia empírica (Figura 4), solo cuatro de ellos presentaron cultivos de control positivos a un microorganismo (tabla N°6); y siendo dos de ellos, confirmatorios para *Pseudomonas aeruginosa* (tabla N°7) en las infecciones de Neumonía y Bacteriemia.

**Tabla 6. Cultivos de control con resultado positivo en la terapia empírica**

Cultivo Control	Si		No		Total	
	N	%	N	%	N	%
Empírico	4	17,39	19	82,61	23	100

**Tabla 7. Resultados de los cultivos confirmatorio dentro del grupo de terapia empírica**

Microorganismo aislado	Cultivo Control N° 2	Cultivo Control N° 3
Sí (PA)	1	1
Sí (AB)	---	---
Otros m.o	---	2
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>3</b>

Leyenda: PA = *Pseudomonas aeruginosa*  
AB = *Acinetobacter baumannii*  
NA = Ninguna de las anteriores

**Tabla 8. Resultados de los cultivos de control dentro del grupo de terapia no empírica**

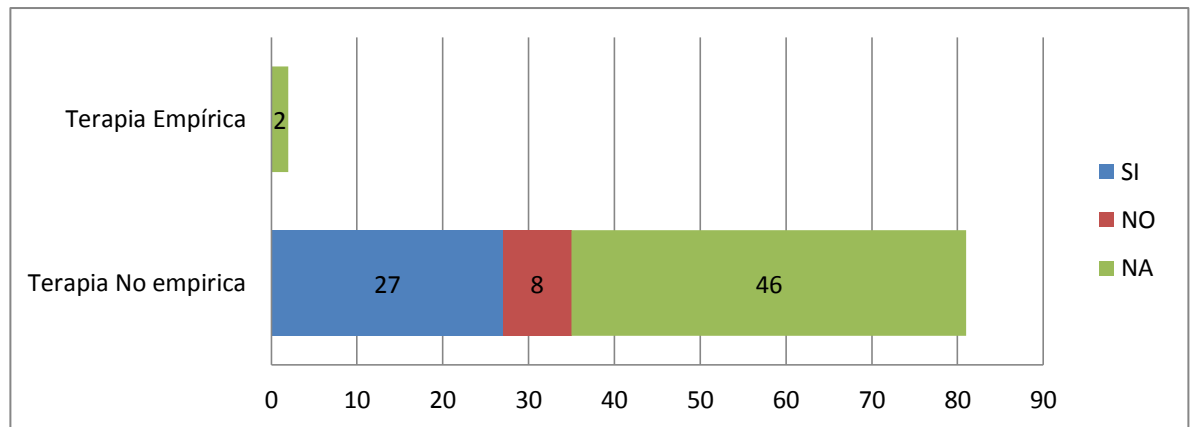
Microorganismo aislado	Cultivo Control N° 2	Cultivo Control N° 3
Sí (PA)	1	5
Sí (AB)	1	2
NA (negativo)	5	14
Otros m.o	---	8
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>30</b>

Leyenda: PA = *Pseudomonas aeruginosa*  
AB = *Acinetobacter baumannii*  
NA = Ninguna de las anteriores

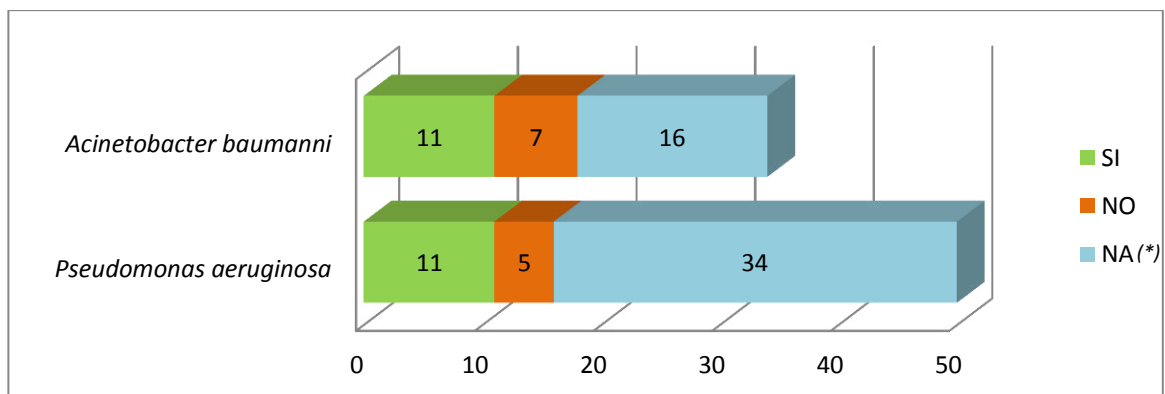
Para los cultivos de control, se tiene que para *P. aeruginosa* resultó ser positivo en seis resultados – uno en el **cultivo control N°2**, tomado aproximadamente a la mitad de los días de tratamiento y cinco en el **cultivo control N°3**, tomado al finalizar la terapia. Por otro lado, para *A. baumannii* se tuvieron tres resultados positivos (uno en el cultivo N°2 y dos en el cultivo N°3) – Tabla 8. Los **cultivos control N°2 y N°3** pertenecen a pacientes diferentes, sin embargo existe un



caso particular el cual pertenece a un mismo paciente: el cultivo control N°2 resultó ser positivo para *P. aeruginosa* y el cultivo control N°3, el resultado también fue positivo pero para otro m.o (*Staphylococcus epidermidis*). Ambos cultivos pertenecieron al mismo tejido.



**Figura 6. Número de cultivos-control y confirmatorios de erradicación dentro de los grupos de terapia empírica y terapia no empírica**



(\*) Se incluye los dos cultivos positivos para *P. aeruginosa* del grupo de terapia empírica

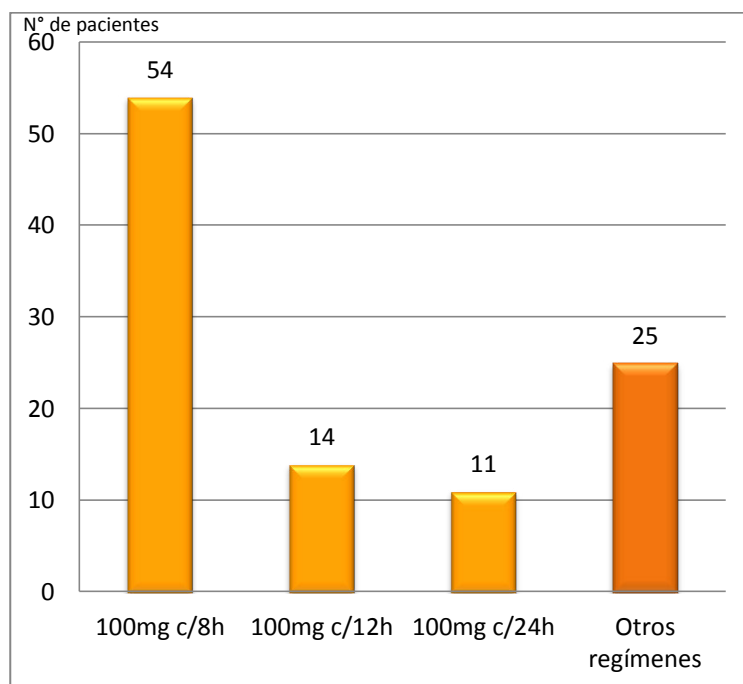
**Figura 7. Número de cultivos-control confirmatorios de erradicación para *P. aeruginosa* y *A. baumannii***

**Tabla 9. Días de tratamiento de las infecciones por *P. aeruginosa* y *A. baumannii* con colistina**

Días de tto	Frecuencia	Porcentaje
1 a 5 días	24	23,08
6 a 10 días	37	35,58
11 a 15 días	21	20,19
16 a 20 días	13	12,50
21 a 25 días	5	4,81
26 a 30 días	1	0,96
31 a 40 días	2	1,92
41 a 45 días	0	0,00
46 a 50 días	1	0,96
Total	104	100,00

**Tabla 10. Regímenes de dosificación utilizados durante el tratamiento con Colistina**

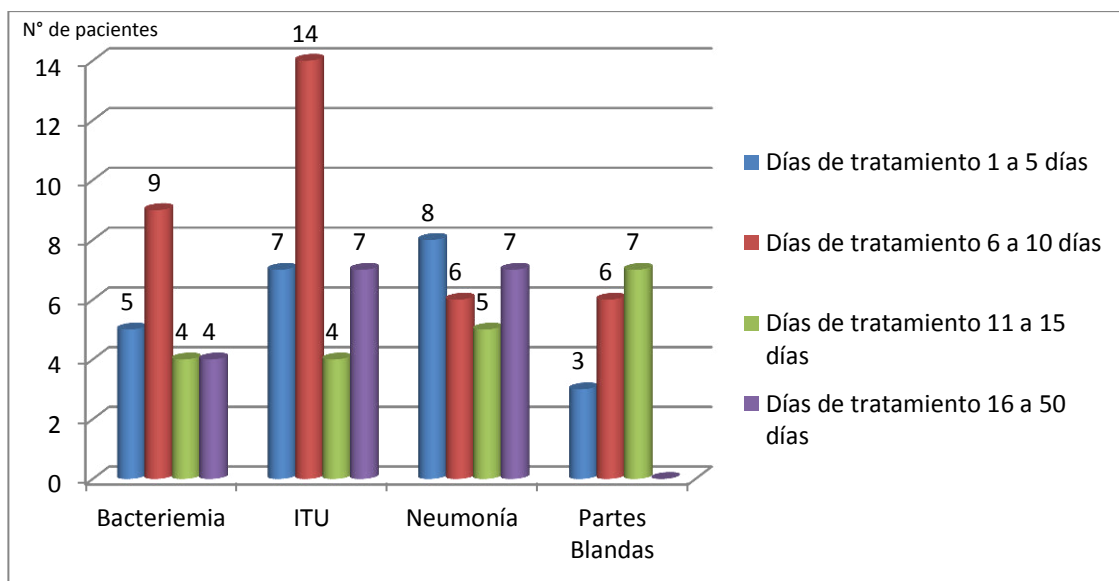
Regimen de dosificación	Frecuencia	Porcentaje
Cada 8 horas		
100mg	54	51,92
80mg	1	0,96
Cada 12 horas		
100mg	14	13,46
150mg	4	3,85
160mg	2	1,92
75mg	1	0,96
Cada 24 horas		
100mg	11	10,58
160mg	6	5,77
150mg	2	1,92
80mg	1	0,96
45mg	1	0,96
Cada 36 horas		
160mg	1	0,96
150mg	1	0,96
100mg	1	0,96
60mg	1	0,96
Cada 48 horas		
90mg	1	0,96
Cada 72 horas		
100 c/72	1	0,96
N/R	1	0,96



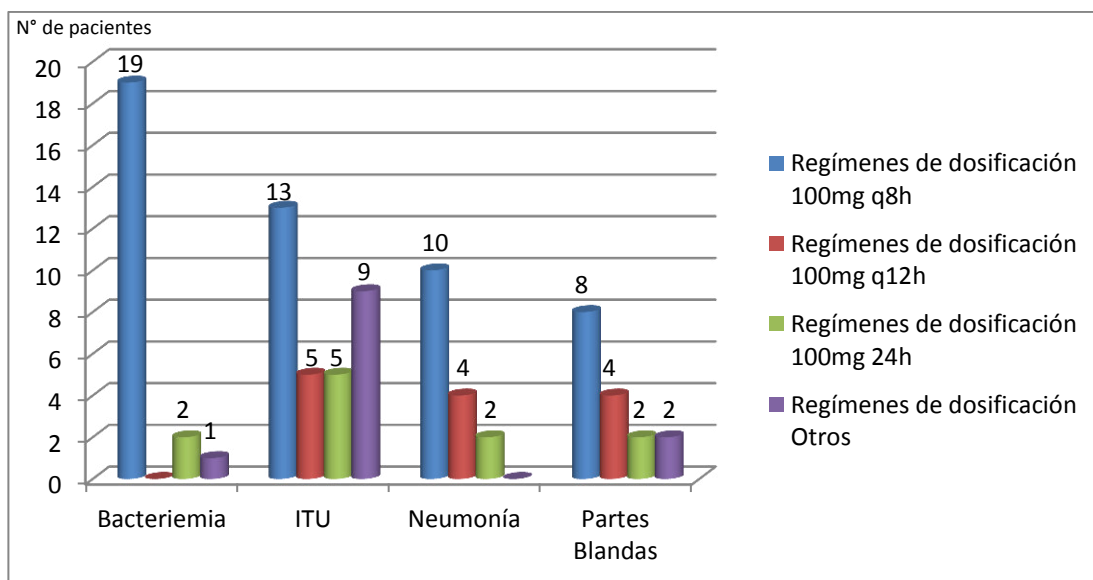
**Figura 8. Regímenes de dosificación con mayor frecuencia utilizados durante el tratamiento con colistina**

**Tabla 11. Infecciones con mayor incidencia en el uso de colistina y días de tratamiento/regímenes de dosificación más frecuentes**

Infección	Días de tratamiento				Regímenes de dosificación			
	1 a 5 días	6 a 10 días	11 a 15 días	16 a 50 días	100mg q8h	100mg q12h	100mg 24h	Otros
Bacteriemia	5	9	4	4	19	0	2	1
ITU	7	14	4	7	13	5	5	9
Neumonía	8	6	5	7	10	4	2	0
Partes Blandas	3	6	7	0	8	4	2	2



**Figura 9. Infecciones con mayor incidencia en el uso de colistina y días de tratamiento**

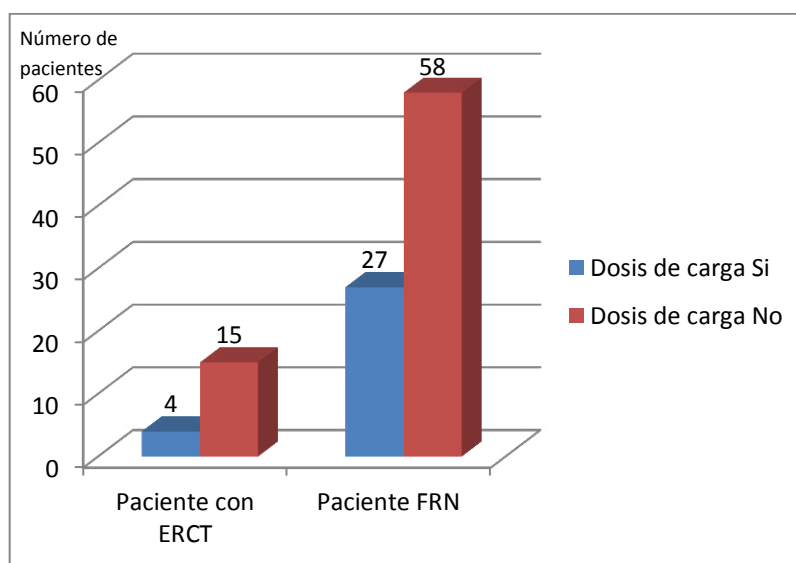


**Figura 10. Infecciones con mayor incidencia en el uso de colistina y regímenes de dosificación más frecuentes**

**Tabla 12. Tipo de Terapia antibiótica utilizada en el tratamiento de las infecciones**

Tipo de antibioterapia	Frecuencia	Porcentaje
Monoterapia	42	40,38%
Politerapia	62	59,62%

La vancomicina fue el antibiótico más usado en la politerapia antibiótica junto a la colistina.



ERCT: Enfermedad renal crónica terminal  
FRN: Función renal normal

**Figura 11. Pacientes que recibieron dosis de carga**

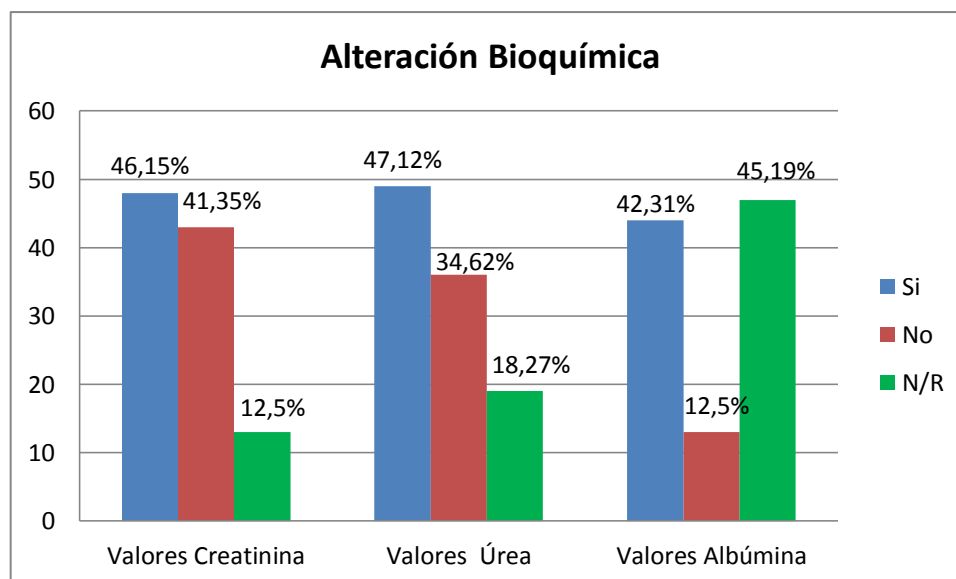
**Tabla 13. Corrección de dosis a los pacientes que usaron colistina**

Corrección de dosis	Nº pacientes	Porcentaje
Si	42	40,38%
No	56	53,85%
N/R	6	5,77%

**Tabla 14. Alteración de los perfiles bioquímicos en los pacientes que usaron colistina de acuerdo a su función renal**

Perfil bioquímico	Con alteración		Sin alteración		N/R	
	Nº pacientes con ERCT	Nº pacientes con FRN	Nº pacientes con ERCT	Nº pacientes con FRN	Nº pacientes con ERCT	Nº pacientes con FRN
Bqx Creatinina	18	30	----	43	1	12
Bqx Úrea	15	34	2	34	2	17
Bqx Albúmina	10	34	----	13	9	38

Los datos registrados en la sección N/R de la tabla 14 son aquellos casos en los cuales no se tiene evidencia de variación, es decir resultados previos, durante y posteriores al uso del antibiótico.



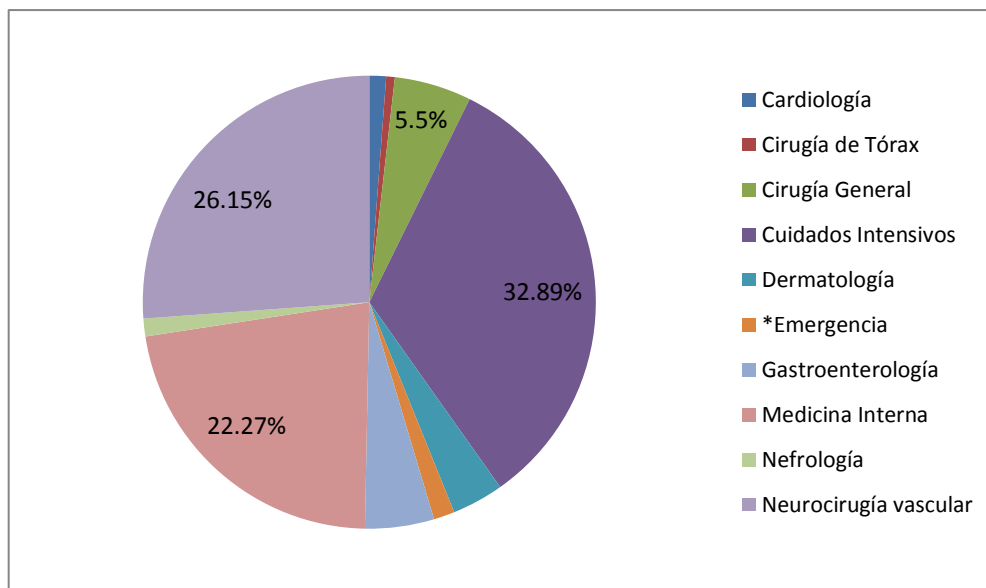
**Figura 12. Alteración de los perfiles bioquímicos en los pacientes que usaron colistina**

**Tabla 15. Número de ampollas de colistina utilizados por servicio de hospitalización**

Servicio de Hospitalización	Cantidad de Ampollas	
	Nº	%
Cardiología	31	1,192
Cirugía de Tórax	16	0,615
Cirugía General	143	5,5
Cuidados Intensivos	855	32,885
Dermatología	96	3,692
*Emergencia	39	1,5
Gastroenterología	128	4,923
Medicina Interna	579	22,269
Nefrología	33	1,269
Neurocirugía vascular	680	26,154
<b>TOTAL</b>	<b>2600</b>	<b>100</b>

\*Solo es considerado en Tabla 15 por ser en donde se atendió mayor número de ampollas de CMS.

(f) Cada ampolla tiene un valor de 351,45 nuevos soles. Valor del año vigente de la toma de datos



**Figura 13. Porcentaje de ampollas de colistina utilizados por servicio de hospitalización**

**Tabla 16. Resultados obtenidos al final de la terapia con colistina**

Resultados de la terapia	Frecuencia	Porcentaje
Favorable	35	33,654%
No favorable	37	35,577%
Indeterminado	32	30,769%
<b>Total</b>	<b>104</b>	<b>100%</b>

**Leyenda:**

Favorable: efectividad clínica y microbiológica

No favorable: ineffectividad clínica y microbiológica

Indeterminado: no pertenece a ninguna de las dos primeras categorías



**Tabla 17. Resultados obtenidos al final de la terapia con colistina de acuerdo al tipo de agente patológico causal**

Agente causal/Resultado final	Favorable	No favorable	Indeterminado	Total
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	21	14	5	40
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11	14	9 <sup>(€)</sup>	34
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Sensible	--	4	1	5

<sup>(€)</sup> Un cultivo fue hallado con identificación del m.o pero no se encontró su antibiograma

Para el grupo de PA MDR, se obtuvo un porcentaje de resultado favorable de 52,50%, mientras que para el grupo de AB se obtuvo 32,35%.

Para el grupo de *P. aeruginosa* no se consideró a los dos cultivos positivos sin antibiograma ya que sin esta información no se podía clasificar como sensible o resistente.

## V. DISCUSIÓN

El antibiótico colistina ha sido reintroducido en la terapia clínica para el tratamiento de infecciones multidrogo-resistentes causados principalmente por las bacterias gram-negativas *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.

Pornpan Koomanachai *et al.* (2007) en su investigación para determinar la eficacia y seguridad de colistina (colistimetato sódico), producido localmente en Tailandia, para el tratamiento de infecciones causados por *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, administró la droga a dos grupos: quienes recibieron colistina y quienes utilizaron otro antibiótico; el grupo de colistina obtuvo un 80,8% de respuesta clínica favorable y 94,9% de respuesta microbiológica<sup>25</sup>. En el HNERM, durante el periodo de estudio, se obtuvo un 33.65% de respuesta clínica favorable y 33.33% de erradicación microbiológica; siendo este último porcentaje similar al obtenido en un trabajo de Alberto Fica C. *et al.*<sup>48</sup>.

Esta variación de resultados puede estar sustentada en estudios farmacocinéticas, en donde se cita, que existe una amplia variación del efecto bactericida en una población, aun cuando la sensibilidad de la bacteria es la misma<sup>46</sup>.

Además, los criterios tomados en el desarrollo de la investigación, así como el tipo de diseño de la investigación influyen en la obtención de dichos resultados, así podemos analizar que en el trabajo de Koomanachai, se excluyó a pacientes con infecciones concomitantes (diferentes a las causadas por *A. baumannii* y *P.aeruginosa*) por resultar difícil la determinación de efectividad del antibiótico. Mientras que en esta investigación, no se consideró este criterio como exclusión, ya que se buscó contar con la información completa y basal del uso de colistina en el HNERM, el cual finalizó con encontrar 10 tipos de infecciones en la población de estudio.

En un estudio retrospectivo, se consideró como criterio de exclusión a aquellos tratamientos que presentaron una duración menor a 48 horas, ya que un día de tratamiento, por ejemplo, no garantiza la efectividad del fármaco. En la presente investigación, se consideró a todo paciente que usó colistina en el periodo comprendido entre febrero y agosto del 2012 independientemente de la duración de su tratamiento antibiótico. Otros criterios de exclusión considerados en diferentes estudios y que no fueron tomados en este trabajo son la exclusión por politerapia antibiótica y la administración concomitante de otros fármacos potencialmente nefrotóxicos<sup>25,48</sup>; los cuales al ser aplicados, en conjunto con los criterios previamente mencionados, se obtenga una evaluación específica del uso del fármaco.

Por otro lado, la inclusión en el análisis de la tasa de mortalidad como consecuencia del uso de colistina dentro de los 30 días, hubiese permitido

identificar las causas que contribuyen a la declinación de la función renal, ya sea por el uso de fármacos nefrotóxicos, por enfermedad crónica y/o hipovolemia<sup>25</sup>.

La mayoría de los pacientes provienen de la Unidad de Cuidados Intensivos (Tabla N°3), por ser un servicio en donde la mayoría de los pacientes se encuentran en estado crítico y además pueden estar inmunocomprometidos, lo cual los hace propensos a adquirir diferentes tipos de infecciones (dentro de ellas las infecciones multidrogo resistentes); por lo que sería bueno que se evalúe el estado crítico de cada paciente por el sistema APACHE II, u otro sistema de evaluación similar, con la finalidad de que pueda ser considerado como una variable en la farmacocinética del medicamento tal como es mencionado en otras investigaciones<sup>34,48,49</sup>.

En algunos de los estudios revisados<sup>16,25</sup>, la dosificación así como la duración promedio del tratamiento de colistina resultó ser similar a los resultados obtenidos, con mayor frecuencia, en la presente investigación: 100mg cada 8 horas (Tabla N°10) por una duración entre 6 a 10 días (Tabla N°11). Cabe mencionar que el régimen de dosificación de la colistina está sujeto a la condición clínica del paciente y al cuadro de infección diagnosticado.

En el HNERM, en base a los datos recolectados de peso (peso promedio de la población 68Kg) y considerando la administración por día de 300mg (100 mg

cada 8 horas) se cuenta con una dosificación kilogramo/día de 4,41mg<sup>25,44</sup>, el cual es bastante próximo a los valores encontrados en los estudios de P. Koomanachai: 5mg/Kg/día y de C. Andrew DeRyke *et al.* (2010): 5,1 ± 2,4mg/Kg/día.

En el HNERM se halló que el 29,81% de los pacientes recibieron una dosis de carga de 200mg de colistina, dentro de ellos 4 pacientes presentaban la condición de la ERCT y 27, presentaban una función renal normal. Sin embargo, en un trabajo de Ami F. Mohamed *et al.* (2012) a los pacientes en estado crítico se le administró una dosis de carga de 480mg, obteniendo un resultado beneficioso al continuar con un régimen de dosificación de 240mg cada 8 horas<sup>45,46</sup>. En el Servicio de UCI del HNERM, en donde se encuentra el 36.54% de los pacientes (tabla N°3), se utilizó la misma cantidad de dosis de carga que la aplicada a los pacientes de los otros servicios, no obstante se esperaría que esta dosis varíe dado que la colistina en estos pacientes tiene una vida media prolongada y por consecuencia, una concentración plasmática inicial baja disminuiría la actividad bactericida del fármaco<sup>46</sup>.

Los porcentajes reportados de nefrotoxicidad causados por el uso de colistina son variados, así se encontraron tanto 30,8% de casos<sup>25</sup> como hasta cero casos<sup>48</sup>. La diferencia podría ser atribuible a la administración concomitante de fármacos con cierto grado de toxicidad renal (p.e. vancomicina y aminoglucósidos) durante el tratamiento con colistina, lo cual genera un efecto

de sinergismo antibacteriano, así como un probable incremento del daño renal. En la Tabla 14 se evidencia que en promedio 31.40% de los pacientes presentaron alteración de los valores de creatinina, úrea y albúmina por el uso de colistina, los cuales se restablecieron a valores normales después de suspender su administración; igualmente aplicable tanto para los casos de nefrotoxicidad y signos primarios de disfunción renal<sup>23</sup>.

Los pacientes más propensos a presentar signos de nefrotoxicidad son las personas de edad avanzada y aquéllos que se encuentran en el servicio de cuidados intensivos; además la administración de diuréticos y vasopresores también podría agravar la condición renal del paciente<sup>44</sup>.

Durante la presente investigación, en la UCI del HNERM se encontró a un solo paciente que no presentó antecedente de secuela neurológica y que mostró signos de neurotoxicidad por el uso de colistina, y en la Unidad de Neurocirugía Vascular, se hallaron a dos pacientes que presentaron secuelas neurológicas antes del uso de colistina, y que durante su uso se agravaron.

La colistina es el único antibiótico utilizado en el HNERM como tratamiento a las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* MDR y para el caso de aquellas causadas por *Acinetobacter baumannii*, se tiene como opción el uso de tigeciclina; por tanto, frente a posibles apariciones de resistencia a la colistina<sup>51</sup>, prácticamente, no se cuenta con otros antibióticos. Frente a esto, se están investigando otras alternativas para el tratamiento de las infecciones MDR gran

negativas, como la viabilidad de utilizar aminoglucósidos en altas concentraciones, con hemodiálisis recurrente<sup>52</sup>.

Las mayorías de las infecciones MDR observadas en la presente investigación han sido adquiridas durante la hospitalización de los pacientes, las cuales se asocian a mayor morbilidad y costos evitables, tal como es planteado en un análisis realizado por Ricardo A. Durlach<sup>20</sup>, en donde hace referencia que infecciones como neumonía asociada a ventilación mecánica, bacteriemia asociada a catéter venoso central no descienden de un costo promedio de 20 mil dólares americanos. Por tanto, la importancia radica, de que además de un buen funcionamiento del programa de control de estas infecciones intrahospitalarias, se disminuya el uso de colistina desde su inicio de terapia empírica por ser un medicamento antibiótico de reserva y de alto costo.

## VI. CONCLUSIONES

- ✓ La prescripción de colistina en el HNERM se basa en su mayoría en diagnósticos confirmatorios antes de su administración al paciente, en 77,88% del total de casos, frente a 22,12% que fueron tratamientos empíricos.
- ✓ En 40 pacientes, cuyo agente patológico aislado fue *Pseudomonas aeruginosa* MDR el 52,50% finalizó el tratamiento con resultados favorables y en 34 pacientes, cuyo agente patológico aislado fue *Acinetobacter baumannii*, el 32,35% finalizó con resultados favorables (efectividad clínica y microbiológica)
- ✓ La duración en tratamiento para las infecciones con mayor incidencia se presentaron en bacteriemia 100mg c/8h de 6 a 10 días, para ITU entre 6 a 10 días, para neumonía, dependiendo del cuadro clínico del paciente varía entre 6 a 10 días y se puede extender a más de 16 días, para el tratamiento de infección de partes blandas entre 6 a 15 días.
- ✓ No se evidenció neurotoxicidad en grado significativo, sin embargo sí para nefrotoxicidad, básicamente de daño agudo, en 40,38% de los pacientes que usaron el antibiótico fue necesario un ajuste de dosis.



- ✓ El número de ampollas de colistina utilizados en el periodo de estudio fue de 2600, con un costo unitario de 351,45 nuevos soles, resultando en monto final de 913 770,00 nuevos soles en seis meses, siendo los servicios de UCI, Neurocirugía vascular, Medicina interna los que presentan el mayor consumo.

## **VII. RECOMENDACIONES**

- ✓ Realizar estudios de consumo de los medicamentos de mayor costo dentro del HNERM para garantizar el abastecimiento continuo por la Farmacia y así la continuidad de los tratamientos.
- ✓ Realizar seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes en quienes se usa colistina, así como la evolución clínica del paciente
- ✓ Fomentar la participación del profesional Químico Farmacéutico en las juntas de control epidemiológico, debido a que en un grupo multidisciplinario se puede llegar a plantear métodos de control de infecciones MDR intrahospitalarios
- ✓ Realizar investigaciones periódicas, prospectivas y retrospectivas, que pueden incluir indicadores no evaluados en el presente estudio
- ✓ Desarrollar estudios farmacocinéticas del pro fármaco de colistina, colistimetato sódico (CMS) y la cinética del medicamento de pacientes con insuficiencia renal, así como en pacientes con reemplazo renal.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres MC. La Resistencia bacteriana a los antibióticos, siete décadas después de Fleming. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza. Zaragoza: Cometa S.A. 2012: 18 – 27
2. Alekshun MN, Levy SB. Molecular Mechanisms of Antibacterial. Multidrug Resistance Cell. 2007; 128: 1037 - 1050
3. World Health Organization. Regional Office for Europe. Disease Prevention: Antimicrobial resistance. [En línea]. Fecha de ingreso 10 de Abril 2013. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance>.
4. Luque S, Grau S, Berenguer N, Horcajada JP, Sorlí L, Montero MM, Salas E. Luces y Sombras en el uso de la colistina: falta mucho por conocer. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; 29(4): 287–296.
5. Slama TG. Gram-negative antibiotic resistance: there is a price to pay. Crit Care 2008, 12(Suppl 4): 1– 6.
6. Livermore DM. Current Epidemiology and Growing Resistance of Gram-Negative Pathogens. Korean J Intern Med. 2012; 27: 128-42.
7. Rice L. Emerging issues in the management of infections caused by multidrug-resistant gram negative bacteria. Cleve Clinic J Med. 2007; 74(4): 12-20.
8. Giamarellou H, Kanellakopoulou K. Current Therapies for *Pseudomonas aeruginosa*. Crit Care Clin 2008; 24: 261 - 278

9. Bassetti M, Ginocchio F, Mikulska M. New treatment options against gram-negative organisms. Crit Care. 2011; 15 (215): 1 – 8
10. Ramón P, Fernández-Cruz A. Magnitud y tendencia de la resistencia a los antibióticos de gérmenes gram-negativos hospitalarios en América Latina. Rev Panam Infectol 2008;10(4 Supl 1): 38-46
11. Payne DJ. Microbiology. Desperately seeking new antibiotics. Science. 2008; 321: 1644-1645.
12. Hirsch EB, Tam VH. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2010; 10(4): 441-51.
13. Cires PM. La Resistencia a los antimicrobianos, un problema mundial. Rev Cubana Med Gen Integr 2002; 18(2) 1-2.
14. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant gram-negative bacteria. Int J Antimicrob Agents 2005; 25: 11-25.
15. López MJ, Barcenilla F, Amaya R, Garnacho J. Multirresistencia antibiotica en unidades de críticos. Med Intensiva. Barcelona 2011; 35 (1): 41 – 53
16. Hooton T, Abbo, L. Antibiotic Stewardship Gaining Traction: Recommended Models and Resources. No action Today , No cure Tomorrow: IDSA Stewardship. APUA Newsletter. 2011; 29(1): 2 – 5.
17. Espinosa B, Altagracia M, Sánchez M, Wertheimer A. The determinants of the antibiotic resistance process. Infect Drug Resist 2009; 2: 1-11

18. Worthington R, Melander C. Combination approaches to combat multidrug-resistant bacteria. *Trends Biotechnol.* 2013; 31(3): 177 – 184.
19. Spellberg, B. *et al.* Societal costs versus savings from wild-card patent extension legislation to spur critically needed antibiotic development. *Infection.* 2007; 35: 167–74.
20. Casellas, José, Durlach R. *La Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica Latinoamericana.* 2011; 1(3): 1 – 8.
21. Zapantis A, Lopez M, Hoffman E, Lopez A, Hamilton G. The Use of Colistin in Multidrug-Resistant Infections. *Hosp Pharm* 2007, 42(12): 1127-1138.
22. Kallel H, Hergafi L, Bahloul M. Safety and Efficacy of Colistin Compared with Imipenem in the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia: a Matched Case-Control Study. *Intensive Care Med.* 2007;33:1162-1167.
23. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care.* 2006; 10(1): 1 – 13.
24. Landman D, Georgescu C, Martin A, Quale J. Polymyxins Revisited. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21(3): 449 – 465.
25. Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and Safety of Colistin (colistimethate sodium) for Therapy of Infections caused by multidrug-resistance *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *International Journal of Infectious Diseases.* 2007; 11: 402-406.

26. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. Clin Infect Dis 2005; 40: 1333-1341.
27. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, Gilbert D, Scheld M, Barlett JG; Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America: Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006, 42:657-668.
28. Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D. Use of Parenteral Colistin for the Treatment of Serious Infection Due to Antimicrobial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis. 2003; 37: 154-160.
29. Mesaros N, Nordmann P, Plesiat P, Roussel-Delvallez M, Van Eldere J, Glupczynski Y, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. Clin Microbiol Infect. 2007; 13: 560–578.
30. Brooks G, Butel J, Morse S. *Pseudomonas, Acinetobacter* y bacterias gram-negativas poco comunes. En: Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg. 17a. Edición. México D.F. Manual Moderno, 2002: p 285-91.
31. Lambert PA. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. J Roy Soc Med. 2002, 95(41): 22-26.

32. Kanj SS, Kanafani ZA. Current Concepts in Antimicrobial Therapy Against Resistant Gram-Negative Organisms: Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase–Producing Enterobacteriaceae, Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, and Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Mayo Clin Proc. 2011; 86 (3): 250-259.
33. Yahav D, Farbman L, Leivobici L, Paul M. Colistin: new lessons on an old antibiotic. Clin Microbiol Infect. 2012; 18:18–29.
34. Kwa AL, Tam VH, Falagas ME. Polymyxins: A Review of the Current Status Including Recent Developments. Ann Acad Med Singapore 2008; 37 :870 – 883.
35. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, Paterson DL. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Lancet Infect Dis. 2006; 6: 589–601.
36. Schina M, Spyridi E, Daoudakis M, Mertzanos E. Successful Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Meningitis with Intravenous and Intrathecal Colistin. Int J Infect Dis. 2006; 10: 178-187.
37. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. The Use of Intravenous and Aerosolized Polymyxins for the Treatments of Infections in Critically Ill Patients: A Review of a Recent Literature. Clin Med Res. 2006; 4(2): 138-46.
38. Molina J, Cordero E, Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos y Polimixinas. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009; 27(3): 178–188.
39. Forest Laboratories UK. Colomycin [package insert]. Limited. 2004.

40. Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis.* 2009; 22: 535–543.
41. Falagas ME, Kaslakou SK. Use of International Units When Dosing Colistin Will Help Decrease Confusion Related to Various Formulations of the Drug around the World. *J. Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(6): 2274–75.
42. Rochester, MI. Coly-Mycin M [package insert].: Monarch; 2006.
43. Caldeiras MCA, Burdmann EA. Polimixinas – Revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. *Rev Assoc Med Bras.* 2009; 55(6): 752-759.
44. DeRyke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing of Nephrotoxicity in a Large Community Teaching Hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(10): 4503–4505.
45. Plachouras D, Karvanen M, Friberg L, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections caused by Gram-negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009, 53(8): 3430-3436.
46. Mohamed AF, Karaikos I, Plachouras D, Karvanen M, Pontikis K, Jansson B, et al. Application of a Loading Dose of Colistin Methanesulfonate in Critically Ill Patients: Population Pharmacokinetics, Protein Binding and Prediction of Bacterial Kill. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012, 56(8):4241-4249.



47. Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Nation RL. Colistin Methanesulfonate is an Inactive Prodrug of Colistin Against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemoter. 2006; 50(6): 1953 – 1958.
48. Fica A, Céspedes I, Gompertz M, Jalón M, Sakurada A, Sáez E. Colistin en infecciones nosocomiales por bacilos gram-negativos pan-resistentes. Rev Chil Infect 2007; 24(5): 360 – 367.
49. Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou, Athanasiou M, Koutsoukou A, Alamanos I, Gregorakos L. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. Crit Care 2003, 7(Suppl 5): 78– 83.
50. Kasiakou S, Michalopoulos A, Soteriades E, Samonis G, Sermaides G, Falagas M. Combination therapy with intravenous colistin for management of Infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemoter. 2005; 49(8): 3136 – 3146.
51. Falagas M, Rafailidis P, Matthaiou D. Resistance to polymyxins: Mechanisms, frequency and treatment options. Drug Resist Updat 2010; 13: 132 – 138
52. Layeux B, Taccone F, Fagnoul D, Vincent J, Jacobs F. Amikacin monotherapy for sepsis caused by panresistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemoter. 2010; 54(11): 4939 – 4941

## IX. ANEXOS



**9.1** Formulario de Recolección de Datos para las historias clínicas revisadas durante el periodo febrero - agosto 2012 de los pacientes que usaron colistina para el tratamiento de las infecciones.

Fecha:

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Ficha N°	Apellidos y Nombres	N° Autogenerado	Edad	Peso	Talla	Sexo	Fecha Ingreso
						F   M	
Antecedente médico-familiares/Qx			Alergias, hábitos nocivos			Est. Hospital	
Motivo de Ingreso					Lugar de Atención		
					Servicio	Ingreso	Egreso
Enfermedades concomitantes							
Infección		Microbiología					
Bacteremia	<input type="checkbox"/>	Cultivo: SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				Perfil de Susceptibilidad:	
Neumonía	<input type="checkbox"/>	Germen aislado: PA <input type="checkbox"/> AB <input type="checkbox"/>				Sensible	Resistente
Infección urinaria	<input type="checkbox"/>	Otro: <input type="checkbox"/>					
S	<input type="checkbox"/>	Cultivo post tratamiento:					
S	<input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>					
S	<input type="checkbox"/>	Erradicación del microorganismo:					
	<input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>					
Autorización UFC		Medicamentos utilizados					
SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Antibiótico en estudio	Reg. Dosis	mg/kg/día	Vía Adm.	Inicio	Fin
N° días autorizados:							
Duración tratamiento							
<3días	3-10	>10días					
Observación:		Otros Antibióticos	Reg. Dosis	mg/kg/día	Vía Adm.	Inicio	Fin
Corrección de dosis							
SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>							
No requiere <input type="checkbox"/>							
Pruebas bioquímicas		Reacciones Adversas					
	Pre tto.	Tratamiento	Post tto.				
Creatinina sérica							
BUN				Medicamentos nefrotóxicos en la terapia			
Albumina							
Resultados		Costo de la terapia					
Favorable	<input type="checkbox"/>						
No favorable	<input type="checkbox"/>	Observaciones:					
Indeterminado	<input type="checkbox"/>						

## 9.2 Autorización de la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia de la Red Asistencial Rebagliati

	<b>PERÚ</b>	Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo	Seguro Social de Salud EsSalud	Red Asistencial Rebagliati	 <b>EsSalud</b> Seguridad Social para todos
---	-------------	--	--------------------------------	----------------------------	---

*"Año de la Inversión para el Desarrollo Rural y la Seguridad Alimentaria"*

**RESOLUCION N° 502 -GRAR-ESSALUD-2013**

Lima, **16 MAY. 2013**



**CONSIDERANDO:**

Que, de conformidad con el numeral 1.2 del artículo 1° de la Ley N° 27056, Ley de Creación del Seguro Social, EsSalud tiene la finalidad de dar cobertura a los asegurados y sus derechohabientes, a través del otorgamiento de prestaciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación prestaciones económicas y prestaciones sociales que corresponden al régimen contributivo de la Seguridad social en salud, así como otros seguros de riesgos humanos;


Que, el numeral XV del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establece que el Estado promueve la investigación científica y tecnológica en el campo de la salud, así como la formación, capacitación y entrenamiento de recursos humanos para el cuidado de la salud;

Que, con Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 546-PE-EsSalud-2011 del 22 de julio del 2011, se aprueba la Estructura Orgánica de la Red Asistencial Rebagliati, y la Micro Estructura Orgánica del Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins" y el Reglamento de Organización y Funciones de la Red Asistencial Rebagliati y con Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 341-PE-ESSALUD-2012, del 30 de marzo del 2012, se aprueba la modificación de la Estructura Orgánica de la Red Asistencial Rebagliati y la Micro Estructura Orgánica del Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins";

Que de conformidad con los incisos i) y j) del artículo 7°, Capítulo I, Unidad Orgánica de Dirección, del Reglamento de Organización y Funciones de la Red Asistencial Rebagliati, establece que la Gerencia Asistencial, tiene entre otras funciones la de conducir y gestionar la implementación y desarrollo de las actividades del Sistema de Gestión de la Calidad y Seguridad del Paciente. Cautelar que las Guías de Práctica Clínica, Protocolos, Manuales, Guías de Procedimientos y demás instrumentos de gestión estén actualizadas para su operatividad asistencial y administrativa, así como aprobar, autorizar, determinar los diversos procesos de responsabilidad de la Red Asistencial, según correspondan, y establecer los mecanismos de información, control, medición, evaluación que correspondan;

**ES COPIA DEL ORIGINAL**  
**RED ASISTENCIAL REBAGLIATI**  
**ESSALUD**



[www.essalud.gob.pe](http://www.essalud.gob.pe)

**Av. Rebagliati 490**  
Jesús María  
Lima 11, Perú  
T. 265-4901 / 265-4904



"Año de la Inversión para el Desarrollo Rural y la Seguridad Alimentaria"

**RESOLUCION N° 302 -GRAR-ESSALUD-2013**

Que, la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia, de la Red Asistencial Rebagliati, tiene como función de organizar, promover y evaluar el desarrollo de proyectos de investigación sobre los avances científicos-técnicos, de acuerdo a las prioridades sanitarias y objetivos estratégicos institucionales; así como establecer pautas para su autorización facilitando la investigación científica, orientada a mejorar las condiciones de salud de la población asegurada;

Que, con Resolución de Gerencia N° 616-GRAR-ESSALUD-2011, se reestructurar el Comité de Investigación de la Red Asistencial Rebagliati, que tiene como función la de evaluar y aprobar los aspectos técnicos de los proyectos de investigación,

Estando a lo propuesto y al uso de las atribuciones conferidas;

**SE RESUELVE:**

- 1° **APROBAR**, el desarrollo del Proyecto de Investigación evaluado y aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins titulado: **"USO DE COLISTINA EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DURANTE FEBRERO A AGOSTO 2012"**, por la Ex-alumna de Farmacia **Sheylla Bruno Calixto**, como Investigador Principal;
- 2° **DISPONER**, que los Jefes de Departamentos y de Servicios concernientes, brinde las facilidades para que el (los) investigador(es) pueda(n) tener acceso a la información necesaria para el desarrollo de la investigación.



**REGISTRESE Y COMUNIQUESE**

ESSALUD  
RED ASISTENCIAL REBAGLIATI - HNRM

*[Signature]*  
Dra. Malu Arias Schneider Berba  
CMP. 21477  
Gerente

C.c: Gerencia General, Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia, Interesado y Archivo.  
NIT: 832-2013-354



Av. Rebagliati 490  
Jesús María  
Lima 11, Perú  
T. 265-4901 / 265-4904



### 9.3 Facilidades para el desarrollo de proyecto de investigación por la Oficina de Gestión de Desarrollo

	<b>PERÚ</b>	Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo	Seguro Social de Salud <b>ESSALUD</b>
---	-------------	--	--

*"Año de la Inversión para el Desarrollo Rural y la Seguridad Alimentaria"*

**CARTA N° 1949 -OCID-RAR-ESSALUD-2013**

Lima, 30 MAYO 2013

Señor Doctor:  
**JORGE SERIDA MORISAKI**  
Jefe de la Oficina de Gestión y Desarrollo  
RAR - EsSalud  
Presente.-

**Asunto: FACILIDADES PARA EL DESARROLLO DE PROYECTO DE INVESTIGACION.**

**Referencia: Resolución N° 502-GRAR-EsSalud-2013**

Me dirijo a usted para saludarlo cordialmente y presentar a la Bachiller de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM, **SHEYLLA BRUNO CALIXTO**, investigadora del proyecto de investigación titulado: **USO DE COLISTINA EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DURANTE FEBRERO A AGOSTO 2012**", quien solicita se le preste apoyo para la obtención de datos de las Historias Clínicas.

El presente proyectos, ha sido evaluado por el Comité de Investigación y probado mediante resolución de la referencia.

Sin otro en particular, quedo en espera de la atención que merezca la presente.

Atentamente,

  
**DR. JORGE LUIS SOLARI YOKOTA**  
CMP. 18661 - RNE. 10167  
JEFE DE LA OFICINA DE CAPACITACION  
INVESTIGACION Y DOCENCIA  
RED ASISTENCIAL REBAGLIATI

**ESSALUD**  
RED ASISTENCIAL REBAGLIATI  
OF. DE GESTION Y DESARROLLO  
  
30 MAYO 2013  
**SECRETARIA**  
Firma: \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_  
**RECIBIDO**

JLSY/szy  
C.c. Archivo

Area	Año	Correlativo
832	2013	559

Av. Edgardo Rebagliati N° 490  
Jesús María - Lima  
Teléf. 265-4901 / 2654904

**EsSalud**  
Seguridad Social para todos

## 9.4 Facilidades para el desarrollo de proyecto de investigación por la Oficina de Admisión y Registros Médicos

	<b>PERÚ</b>	Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo	Seguro Social de Salud ESSALUD
---	-------------	--	-----------------------------------

*"Año de la Inversión para el Desarrollo Rural y la Seguridad Alimentaria"*

**CARTA N° 1948 -OCID-RAR-ESSALUD-2013**

Lima, 30 MAYO 2013

Señor Doctor:  
**ARTURO VARGAS FUENTES**  
Jefe de la Oficina de Admisión y Registros Médicos  
RAR - EsSalud  
Presente.

Asunto: **FACILIDADES PARA EL DESARROLLO DE PROYECTO DE INVESTIGACION.**

Referencia: Resolución N° 502-GRAR-EsSalud-2013

Me dirijo a usted para saludarlo cordialmente y presentar a la Bachiller de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM, **SHEYLLA BRUNO CALIXTO**, Investigadora del proyecto de investigación titulado: **USO DE COLISTINA EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DURANTE FEBRERO A AGOSTO 2012**, quien solicita se le preste apoyo para la obtención de datos de las Historias Clínicas.

El presente proyecto, ha sido evaluado por el Comité de Investigación y probado mediante resolución de la referencia.

Sin otro en particular, quedo en espera de la atención que merezca la presente.

Atentamente,

  
**Dr. JORGE LUIS SOLARI YOKOTA**  
CNP 18651 - RNE 10167  
JEFE DE LA OFICINA DE CAPACITACION  
INVESTIGACION Y DOCENCIA  
RED ASISTENCIAL REBAGLIATI

JLSY/zay  
C.c. Archivo.

Area	Año	Correlativo
832	2013	354

Av. Edgardo Rebagliati N° 490  
Jesús María - Lima  
Telef. 255-4901 / 255-4904

 **EsSalud**  
Seguridad Social para todos